

## RIUSCIREMO A VINCERE LA LOTTA AL CANCRO ?

Di Alberto Costa

Sono ormai in molti a porsi questa domanda, anche perché sono ormai passati quasi quarant'anni da quando il Presidente americano Richard Nixon, nei primi anni Settanta appunto, firmò il decreto istitutivo del Centro Nazionale di ricerca sul cancro con l'idea di ripetere il successo della conquista della luna.

Perché non siamo ancora arrivati a quella luna che in tanti milioni di persone attendono che è la possibilità di debellare il cosiddetto male del secolo?

Prima di tutto perché il cancro non è il male del secolo ma bensì una malattia che affligge l'umanità da millenni, come hanno dimostrato gli archeologi che scoprirono la mummia della moglie del faraone morta di tumore al seno, con la sua mammella invasa dal cancro e ancora intatta.

Poi perché il cancro sembra essere la malattia più mutevole della nostra specie, visto che ogni volta che facciamo un passo avanti nella sua comprensione scopriamo altri infiniti passaggi che ci sfuggono. Sempre negli anni Settanta, sull'onda dell'entusiasmo che aveva pervaso il mondo scientifico e medico di allora, il brillante ricercatore Michael Sporn aveva lanciato l'idea della chemio-prevenzione, basata sull'assunto che poiché in natura di ogni cosa esiste il suo contrario, se esistono i cancerogeni chimici devono anche esistere gli anticancerogeni, cioè sostanze chimiche che prevengono il cancro. Purtroppo ciò si è rivelato vero in molti esperimenti di laboratorio ma ciò che risulta relativamente facile ottenere nei topini di laboratorio non sembra ancora realizzabile in noi umani.

In realtà negli ultimi 30 anni sono stati compiuti progressi inimmaginabili, sostanzialmente in tre campi, quello della diagnostica precoce, quello della biologia molecolare e quello delle terapie.

L'idea della diagnostica precoce venne contemporaneamente a diversi medici e ricercatori, osservando il fatto che più il cancro veniva scoperto in fase avanzata e più era difficile controllarlo. La diagnosi in fase avanzata era per lo più la regola fino almeno alla metà del Ventesimo secolo, per tante ragioni. I sistemi sanitari non erano ancora organizzati e diffusi, la povertà che affliggeva la grande maggioranza delle popolazioni non permetteva il ricorso alla medicina se non in situazioni ormai disperate, la medicina stessa considerava il cancro una causa persa e non faceva quindi nulla per non dico prevenirlo ma almeno cercare di intervenire tempestivamente.

Le cose cominciarono a cambiare con l' avvento di metodi anestetici piu efficaci e quindi con la possibilita di eseguire interventi chirurgici prima impensabili. E fu proprio nel campo del tumore al seno che si videro i primi risultati. Il chirurgo americano Halsted, talmente sofisticato che mandava le proprie camicie da Boston a Londra per averle ben stirate, invento la mastectomia, cioe l'intervento di asportazione della mammella colpita da cancro. Prima di questa pratica tutte le donne che venivano colpite dalla malattia ne morivano nell'arco di pochi mesi, senza eccezione. L'intervento di Halsted, che lui stesso descrisse in una celeberrima pubblicazione scientifica nel 1894, permise alle prime pazienti operate di sopravvivere piu' a lungo e ad alcune addirittura di guarire. A patto naturalmente che il tumore fosse ancora relativamente piccolo e contenuto nella ghiandola e che i linfonodi dell'ascella, che Halsted toglieva meticolosamente assieme ai muscoli pettorali, grande e piccolo, fossero solo inizialmente invasi dalle cellule maligne.

Nacquero cosi due dogmi, che accompegneranno l'oncologia per quasi un secolo. Il primo puo' essere sintetizzato nella formula "piu' tagli piu' curi" e il secondo nella frase "prima arrivi meglio è".

Il dogma del "piu' tagli piu' curi" porto' alla progressiva estensione degli interventi chirurgici, che divenne inarrestabile con il progresso dell'anestesia e che porto' a tecniche chirurgiche terribilmente invasive ed aggressive, con demolizione di organi e intere parti del corpo, arti compresi, nella speranza di fermare il diffondersi delle cellule cancerose.

Quello del "prima arrivi meglio è" dovette attendere invece gli sviluppi della radiologia diagnostica che arrivarono invece piu tardi. Per restare in tema di tumore al seno, per esempio, fu solo l'avvento della mammografia, alla fine degli anni Sessanta, a fare la differenza. Questa metodica permetteva finalmente di scovare il tumore all'interno della ghiandola mammaria in una fase ancora ragionevolmente limitata e questa diagnosi piu precoce rispetto a quella basata sulla sola palpazione permise alla chirurgia di diventare piu efficace, aumentando il numero delle guarigioni. Certo, a prezzo di una terribile mutilazione e delle sue conseguenze, sia fisiche, come il linfedema, grave rigonfiamento del braccio e della mano da stasi della linfa, sia psicologiche, come la depressione incurabile che colpiva certe donne dopo l'asportazione del seno.

Fu grazie a questa evoluzione che proprio alla fine degli anni Sessanta il chirurgo italiano Umberto Veronesi decise di provare a non asportare piu l'intera mammella ma solo la parte colpita da tumore, irradiando poi con i raggi X la ghiandola residua. Veronesi si rese ben presto conto della forza del dogma "piu'tagli piu' curi" e dovette affrontare innumerevoli prove di ostilità, sostanzialmente con l'accusa di mettere a rischio la vita delle pazienti con tumore al seno per il solo gusto "estetico" di salvare loro la mammella.

Lo sviluppo della radiologia venne però in suo soccorso e il “prima arrivi meglio è” ebbe il sopravvento. Le circa 700 donne operate da Veronesi, metà con la mastectomia di Halsted e metà con la nuova operazione, che lui definì quadrantectomia perché asportava il quadrante di seno contenente il tumore, ebbero nel tempo identico destino, nel senso che la percentuale di guarigione fu la stessa nei due gruppi.

Il tutto fu confermato qualche anno dopo anche dall'altra parte dell'Oceano Atlantico, per mezzo degli studi, molto simili, condotti dall'americano Bernard Fisher, che giunse alle medesime conclusioni. A 30 anni di distanza il numero di pazienti sopravvissute nel gruppo delle operate con mastectomia è identico a quello delle sopravvissute dopo intervento conservativo del seno ed è quindi chiaro a tutti che il dogma del “più tagli più curi” può essere definitivamente archiviato, anche se ad esso va riconosciuto il merito storico di aver rappresentato la prima vera risposta della medicina al cancro.

Queste osservazioni innescarono così la spirale positiva dello sviluppo della cosiddetta diagnosi precoce, cioè della ricerca del cancro nell'organismo prima del suo aperto manifestarsi in modo visibile, palpabile, sintomatico.

Come tutti sanno fu un medico greco, Papanicolaou, il padre della diagnosi precoce, con la sua invenzione del test che porta in parte il suo nome, PAP-test, basato sulla raccolta di cellule dal collo dell'utero e sulla loro osservazione al microscopio. Nelle regioni più evolute del pianeta, dove le donne cominciarono a sottoporsi regolarmente al PAP test il cancro del collo dell'utero cominciò il suo declino, nel senso che la semplice raccolta ogni due anni delle cellule superficiali tramite una bacchettina coperta di cotone, come il tampone che si usava per le tonsilliti, fu sufficiente a scoprire in fase iniziale i carcinomi in crescita e a facilitarne la loro asportazione con un intervento limitato, detto conizzazione, che addirittura preservava l'utero nel suo insieme.

Fu così coniato il termine “screening” per indicare quei programmi di salute pubblica che sensibilizzavano la popolazione sull'importanza della diagnosi precoce e offrivano l'opportunità di eseguire test diagnostici a scopo erroneamente definiti “preventivi”. Erroneamente perché non impedivano al cancro di svilupparsi, ma lo trovavano comunque in una fase così precoce da renderlo curabile senza terapie drammatiche e senza mutilazioni eccessive.

I programmi di screening sono oggi abbastanza diffusi nel mondo occidentale – un problema di costi ne impedisce invece la realizzazione in moltissime altre parti del mondo – e riguardano, oltre al collo dell'utero, sia il carcinoma della mammella sia quello dell'intestino. I primi sono basati sulla mammografia periodica, almeno ogni 2 anni, almeno fra i 50 e i 70 anni. I secondi sulla ricerca di sangue occulto nelle feci come primo segnale della presenza di una crescita anomala nel colon e quindi come

indicazione alla esecuzione di una colonscopia alla ricerca del punto ammalato della parte finale del tratto digerente.

Prossimi candidati allo screening, si spera, sono il tumore della prostata, quello del polmone, quello dell'ovaio e quelli della cavità orale. Per la prostata erano state poste molte speranze in un test chiamato PSA, un semplice esame del sangue che sembrava in grado di segnalare la presenza di una crescita tumorale maligna nella ghiandola maschile per eccellenza. Purtroppo questo test si è dimostrato non ancora abbastanza specifico e quindi sono ancora troppi i suoi falsi positivi – test positivo ma assenza di tumore - e i falsi negativi – test negativo ma tumore in realtà presente. Cio' impedisce di raccomandarlo come regola a tutta la popolazione maschile perchè sarebbero troppi gli uomini sottoposti inutilmente a biopsia di accertamento e quelli d'altra parte rassicurati erroneamente.

Per il tumore del polmone si conta molto sullo sviluppo di nuove indagini radiologiche, in particolare un tipo di esame chiamato TAC spirale, che sembrano in grado di identificare tumori sufficientemente piccoli da poter essere guariti con la sola asportazione chirurgica. E' di questi mesi la conferma della validità di questa metodica in popolazioni selezionate di soggetti a rischio, per esempio fumatori di 20 sigarette al giorno da piu' di 20 anni.

Per i tumori dell'ovaio si sono fatti passi avanti importanti con la scoperta di mutazioni genetiche che predispongono a questa malattia – chiamate in codice BRCA1 e 2 – in soggetti che sono anche a rischio di tumore della mammella. Sono poi allo studio dei particolari esami del sangue, detti “marcatori” tumorali che per esempio nel caso dell'ovaio possono in diverse condizioni rivelarsi utili ad una diagnosi precoce.

Per i tumori della cavità orale si cerca da tempo di usare metodi simili al PAP test, cioè sistemi di raccolta delle cellule della parte interna della guancia alla ricerca di segnali che indicano la loro possibile trasformazione verso la malignità. Sono esami ancora una volta diretti soprattutto ai forti fumatori, specie di sigaro e pipa, e a questi soggetti che usano masticare tabacco.

I tumori causati dal fumo e dal tabacco sono moltissimi e per questo, giustamente, le campagne di prevenzione – in questo caso il termine è usato correttamente perchè ci si propone di evitare la comparsa del cancro e non solo di diagnosticarlo in fase precoce – si sono diffuse in tutto il mondo. Negli Stati Uniti è diventato ormai “disdicevole” fumare, soprattutto in pubblico e sono vastissime le aree in cui il fumo è vietato. In Europa il primo Paese a proibire il fumo in tutti i locali pubblici è stato l'Irlanda, seguito a ruota dalla nostra Italia, un anno dopo.

Va anche ricordato che molto è stato fatto per controllare e ridurre drasticamente la presenza di sostanze chimiche cancerogene nell'ambiente in cui viviamo. Sono state

introdotta, con l'avanzare delle conoscenze scientifiche, leggi molto severe per evitare il contatto con i cancerogeni negli ambienti di lavoro, dopo scoperte sconvolgenti come quella della capacità delle colle da scarpa di causare leucemie, dell'anilina dei coloranti di causare tumori della vescica e dell'amianto di causare un terribile cancro della pleura chiamato mesotelioma.

Per tornare alla nostra domanda iniziale, stiamo dunque vincendo la lotta al cancro?

Tutti i progressi descritti fin qui sembrano dare una risposta positiva, ma in realtà c'è ancora molta strada da percorrere perché il cancro diventi, come la tubercolosi per esempio, un ricordo del passato. E questo sostanzialmente per due ragioni: la prima è che non abbiamo ancora raggiunto il cuore del problema, nel senso che non abbiamo ancora capito fino in fondo come nasce il cancro dentro di noi e come si sviluppa. La seconda è che mentre nei Paesi occidentali si sono create condizioni molto più favorevoli grazie al cambiamento di molte abitudini di vita dannose e alla contemporanea disponibilità di nuovi farmaci e di centri avanzati di cura, nel resto del mondo – che ospita anche la grande maggioranza della specie umana – le condizioni sono all'opposto molto sfavorevoli: la povertà e la mancanza di risorse impedisce di beneficiare delle cure nel frattempo scoperte dalla medicina e nello stesso tempo favoriscono il diffondersi di abitudini dannose come il fumo e l'attività sessuale non protetta oppure obbligano alla iponutrizione o alla nutrizione malsana.

La comprensione del fenomeno cancro è legata a diversi tipi di conoscenza, ed in particolare allo studio dell'ambiente in cui viviamo e alla genetica. Il cancro nasce sicuramente dall'incontro fra un agente cancerogeno, a volte presente addirittura dentro di noi, come certi ormoni, e una sorta di "predisposizione" o di "vulnerabilità" genetica. Molto probabilmente sta qui la chiave del problema.

Si sa per esempio che il tumore al seno colpisce soprattutto donne che non hanno avuto figli e che non hanno allattato, tanto che il suo aumento è del tutto parallelo all'evoluzione sociale delle donne che rimandano sempre più nel tempo la prima gravidanza (per poter prima studiare e cominciare a lavorare). Eppure tutti noi conosciamo donne che hanno avuto figli, che li hanno allattati e che poi si sono ammalate di tumore al seno. Così come sappiamo benissimo che il tumore al polmone è causato dal fumo di sigarette ma conosciamo anche individui (se pur rari) che fumano per tutta la vita senza ammalarsene. Oppure sappiamo che un tumore della pelle chiamato melanoma può nascere più facilmente in presenza di una forte esposizione al sole eppure non per questo esso è particolarmente diffuso fra i marinai o i pescatori del Mediterraneo che passano la vita sotto il sole.

Riuscire a cogliere il nesso fra agente cancerogeno e una particolare combinazione di geni potrebbe rappresentare un importantissimo passo avanti se non addirittura la soluzione dell'enigma. E anche qui il progresso è rappresentato dall'enorme lavoro, conclusosi da poco, della classificazione e codificazione di tutto il genoma umano,

cioè di quella “mappa” di circa trentamila geni che caratterizzano in media l’essere umano. Scoprire quali di essi possono variare e dar vita al cancro se contemporaneamente avviene il contatto con l’agente cancerogeno è ovviamente come cercare il famoso ago nel pagliaio. Ma la scienza non si ferma certo davanti a questa difficoltà, specie oggi che dispone di calcolatori ed elaboratori in grado di eseguire miliardi di operazioni al secondo.

Si è anche creduto per molto tempo che lo stress potesse giocare un ruolo importante nella nascita del cancro ed è ancora frequente sentire associare la comparsa della malattia con un fortissimo dispiacere o con un periodo drammatico di vita. Eppure mai nessuno è riuscito a dimostrare questa ipotesi, almeno nel senso tradizionale di dimostrazione scientifica. Anzi, chiunque di noi può facilmente riandare con la memoria ad almeno una persona colpita dal cancro nel pieno del suo sviluppo professionale, o addirittura all’inizio di una bellissima storia d’amore. Per non parlare dei bambini che si possono ammalare di diverse forme di tumore in età in cui sembra impensabile parlare di un influsso determinante dello stato psicologico. I numerosi studi che sono stati svolti sui degenti degli ospedali psichiatrici non hanno trovato una maggiore incidenza di cancro, né risulta che essa vi sia stata nei sopravvissuti ai campi di concentramento o a catastrofi naturali. Mentre fu molto chiaro ed evidente l’aumento fortissimo di leucemie fra i sopravvissuti giapponesi al lancio della bomba atomica..

Va detto infine che la maggior parte delle nostre attuali conoscenze in materia di cancro sono generate dalla ricerca scientifica del mondo occidentale e che quindi disponiamo di pochissime informazioni sul punto di vista di tradizioni mediche millenarie come quella cinese e quella indiana. La spinta economica dei produttori di apparecchiature diagnostiche e chirurgiche e soprattutto dell’industria farmaceutica è fortissima e non possiamo escludere che le strade imboccate fino ad ora per debellare la malattia siano state anche influenzate da enormi interessi economici per una potenziale popolazione di “clienti” che si misura ormai in decine di milioni di individui e che cresce ogni anno.

Fino a prova contraria, comunque, e fino a quando altre impostazioni ed altre ipotesi non verranno formulate da altre forme di pensiero, sembra ragionevole riconoscere che la lotta al cancro viene sostanzialmente condotta nei laboratori e nei centri di cura ad essa dedicati, soprattutto in Occidente, ma anche in un numero crescente di luoghi di ricerca in ogni parte del mondo. Ciò che semmai sembra definitivamente scomparso è il tentativo – o l’illusione – di trovare una “panacea”, cioè una forma unica di cura per ogni tipo di cancro, sostanze chimiche mischiate fra loro, “pozioni magiche”, formule miracolose come anche il nostro Paese ha visto nascere e poi morire come il siero Bonifacio o la cosiddetta “cura Di Bella”.

In che cosa dunque stiamo vincendo la lotta al cancro?

Sostanzialmente sotto due aspetti fondamentali. Il primo e' quello di aver capito che il cancro non e', come i virus o i batteri, qualche cosa di estraneo a noi, che entra nel nostro corpo e che cresce al suo interno. Il cancro e' una trasformazione di cellule nostre, che ci appartengono e che piu' o meno lentamente si allontanano dalla loro missione originaria per diventare aggressive ed invasive. Perche' questo avvenga non lo sappiamo, ma qualcuno potrebbe obiettare che non lo sappiamo neppure per i terremoti, per gli tsunami e per molti altri fenomeni naturali.

Il secondo aspetto e' quello di aver compreso che il cancro non e' un'unica malattia, ma un insieme di malattie molto diverse fra loro, anche se con la stessa modalita' di formazione in comune, alcune del tutto curabili, altre tuttora assolutamente incurabili.

La prima osservazione ci ha fatto capire che l'aggressivita' delle cure appartiene ormai al passato. Non e' vero – abbiamo visto – che piu' tagli piu' curi, perche' anche fra i pazienti operati in modo demolitivo ci sono quelli che guariscono e quelli che muoiono a causa delle metastasi. Non e' neppure vero che piu' irradia piu' curi, cioe' che anche l'aumento delle dosi di radiazione e il prolungamento del tempo di esposizione del tumore ai raggi X non ne determina la guaribilita' assoluta. Ancora, non e' servito a nulla aumentare le dosi della chemioterapia fino a dover trapiantare il midollo osseo per tenere in vita il paziente, per ottenere risultati drasticamente migliori.

Il futuro e' oggi rappresentato dalla nostra capacita' di distinguere i tumori fra di loro, per separare i meno aggressivi dai piu' aggressivi e per curarli con metodi diversi. Il futuro e' riuscire a capire quale tumore e' capace di dare metastasi, cioe' di mandare le proprie cellule maligne a colonizzare altri organi e quale invece non ha questa informazione nel suo DNA: il primo dovra' essere curato a lungo e con mezzi terapeutici che vanno in tutto il corpo, il secondo dovra' solo essere asportato (correttamente peraltro) con un intervento chirurgico.

I progressi che oggi sono sotto i nostri occhi (e che ci fanno seriamente pensare che vinceremo prima o poi la guerra al cancro) sono quelli basati sulla scoperta di sistemi di cura che sanno distinguere le cellule tumorali da quelle sane e che quelle tumorali di un certo tipo da quelle di un altro tipo.

Purtroppo chiunque svolga la professione di oncologo sa benissimo che stiamo ancora curando per niente tante persone che in realta' sono gia' guarite con l'intervento chirurgico e che al tempo stesso smettiamo troppo presto di curare pazienti che hanno ancora in corpo cellule tumorali. I tempi dei nostri schemi di cura sono arbitrari, anche se naturalmente basati su ragionevoli presupposti, e quando prescriviamo un farmaco per 5 anni in realta' non sappiamo se ne basterebbero tre o se ce ne vorrebbero sette.

La parte piu' illuminata del mondo scientifico, la vera élite libera da condizionamenti economici e di carriera, sa benissimo che molti esperimenti e ricerche sono terribilmente fragili. E non perchè vi sia una manipolazione fraudolenta dei dati (anche questo accade naturalmente, ma è un'altra cosa), ma perchè anche l'empirismo su cui si basa la ricerca scientifica occidentale non è perfetto, come tutte le cose umane. Semmai il problema è che molte idee scientifiche che poi non riescono ad essere pienamente provate continuano pero' ad essere citate nei testi scientifici e ad influenzare i comportamenti dei medici. Perché questo accade?, si chiedeva recentemente Jonah Lehrer in un bellissimo saggio nella rivista The New Yorker (1). Semplicemente perché "sembrano" vere, perché "hanno senso". Per quasi un decennio i medici di tutto il mondo hanno provato ad alzare sempre di piu' le dosi della chemioterapia, senza una vera evidenza della efficacia di questo approccio e solo dopo tanto tempo e tanta fatica di comprensione il fenomeno ha cominciato a scemare e a diradarsi.

Gli esperti chiamano questo fenomeno che affligge la scienza "effetto declino" e sanno che esso ha molte cause. La fallibilità umana, naturalmente, ma anche la difficoltà ad ammettere che non funziona un'idea che sembrava così bella, a riconoscere che se un esperimento non può essere ripetuto vuol dire che i suoi risultati non sono estrapolabili a tutte le situazioni ne' sono generalizzabili.

Personalmente penso che vinceremo la guerra contro il cancro, così come abbiamo battuto la poliomielite e come abbiamo imparato a far volare gli aeroplani. Ma penso anche che il nostro bene piu' prezioso debba rimanere l'onestà intellettuale, accompagnata dalla coscienza dell'importanza dell'economia in tutti i cambiamenti sociali. Credo che dobbiamo il nostro progresso alla ricerca scientifica ma credo anche che esistano ipotesi buone anche se non riescono ad essere tradotte in pratica così come esistono ipotesi ben dimostrate ma che poi si rivelano non vere. Quando concludiamo ognuno dei nostri esperimenti dobbiamo ancora decidere a che cosa esattamente possiamo credere.

E se vinceremo in laboratorio la battaglia contro il cancro ma non avremo ancora vinto quella contro la fame, la povertà e le guerre, allora temo che avremo comunque perso la guerra e mancato il vero obiettivo, che resta quello dell'emancipazione dell'umanità nel suo insieme e nella sua totalità'.

*Milano, gennaio 2011*

*1. J. Lehrer "The truth wears off" The New Yorker, December 13, 2010*